

JULKAISTU NUMEROSSA 2/2012  
TEEMAT

# Auringonvalo voi haitata lääkehoitoa

*Marja-Leena Nurminen, Kristiina Airola*



Auringonvalo voi aiheuttaa yllätyksiä joidenkin lääkkeiden kanssa. Yhteisvaikutuksen seurauksena voi ilmaantua auringonpolttamaa muistuttava valoihottuma tai allergisen ihottuman kaltainen reaktio. Lääkkeen auringonvalolle herkistävästä vaikutuksesta on maininta tuoteinformaatiossa. Tällaista lääkettä käyttävän on suojauduttava auringonvalolta.

Auringon tuottama ultraviolettisäteily (UV-säteily) voi aiheuttaa yhteisvaikutuksena sisäisesti nautitun tai ulkoisesti käytetyn lääkkeen kanssa ihoreaktioita. Nämä luokitellaan tavallisimmin joko fototoksiksi tai fotoallergisiksi lääkereaktioiksi (taulukko 1). Raja näiden kahden reaktiotyyppin välillä on joskus epäselvä, koska jotkut lääkeaineet voivat aiheuttaa sekä fototoksisia että fotoallergisia reaktioita.

Maahan saapuvasta UV-säteilystä valtaosa on UVA-säteilyä ja vain pieni osa UVB-säteilyä. Tavallisimmin valolääkehottuman laukaisee UVA-säteily, jota saadaan myös solariumlaitteista tai ihosairauksissa käytettävistä valohoidoista. Koska UVA-säteily läpäisee lasia, myös ikkunalasin läpi tuleva valo voi aiheuttaa iho-oireita. Sen sijaan UVB-säteet eivät läpäise lasia.

**Taulukko 1. Fototoksisen ja fotoallergisen lääkehottuman vertailua.**

Fototoksinen reaktio	Fotoallerginen reaktio
yleisempi	huomattavasti harvinaisempi
annoksesta riippuva toksinen ärsytysreaktio	annoksesta riippumaton immunologinen reaktio
ilmaantuu henkilöille, jotka altistuvat riittävän suurelle lääkeannokselle ja säteilymäärälle	ilmaantuu henkilöille, joilla UV-säteily muuttaa iholla lääkemolekyylin tai sen hajoamistuotteen allergeeniksi
voi ilmaantua jo ensimmäisen lääkekuurin yhteydessä	edellyttää aiemman herkistymisen lääkeaineelle
auringonpolttan kaltainen reaktio, vallitsevana oireena punoitus, kirvely ja mahdollisesti turvotus, kutina vähäistä	yleensä voimakkaasti kutiseva ihottuma, näppylät, turvotus, paukamat tai ekseema eri yhdistelminä
reaktio sijoittuu tarkasti vaatteilta suojaamattomille ihoalueille	reaktio voi ulottua myös peitetylle iholle, vähemmän tarkkarajainen
viive altistuksen ja reaktion välillä yleensä muutamasta tunnista 2–3 päivään	ilmaantuu yleensä aikaisintaan viikon kuluttua uuden lääkkeen aloittamisesta; aiemman altistuksen jälkeen voi tulla välitön reaktio jo hyvin pienestä lääkemäärästä
iho-oireet häviävät melko pian lääkkeen käytön tai säteilyaltistuksen loputtua; kestää pahimmillaan 2–3 viikkoa	iho-oireiden häviäminen kestää tavallisimmin pari viikkoa, mutta joskus jopa kuukausia tai vuosia

### Mitkä lääkeaineet herkistävät tavallisimmin auringonvalolle?

Taulukossa 2 on lueteltu sellaisia lääkeaineita, joiden käytön yhteydessä voi ilmetä herkistymistä auringonvalolle. Näyttö perustuu lähinnä julkaistuihin tapauselostuksiin ja tapaussarjoihin, ei niinkään kliinisiin tutkimuksiin. Eräiden taulukossa lueteltujen lääkeaineiden kohdalla on tiedossa vain muutama valoherkistymistapaus. Vahvin näyttö auringonvalolle herkistävästä vaikutuksesta on suun kautta otettavista lääkkeistä doksisykliinillä, hydroklooritiatsidilla, amiodaronilla sekä vanhoilla psyykenlääkkeillä, kuten klooripromatsiinilla ja tioridatsiinilla.

Iholle annosteltavan ketoprofeenin käyttöön liittyy vakavien valoyliherkkyyksireaktioiden riski noin yhdellä potilaalla miljoonaa hoidettua kohden. Euroopan lääkevirasto EMA arvioi vuonna 2010 tätä haittaa ja selvityksen jälkeen valmisteet poistettiin itsehoidosta. Käytön vasta-aiheeksi lisättiin altistuminen UV- tai auringonvalolle ja varoituksia valoturvallisuudesta tarkennettiin. Myös paikallisten piroksikaamivalmisteiden käyttöön liittyy valoyliherkkyyksireaktioiden riski.

Eräät lääkeaineet ohentavat ihon sarveiskerrosta, jolloin iho palaa auringossa tavallista helpommin. Tällaisia ovat muun muassa sisäisesti käytettävät retinoidit, kuten aknelääke isotretinoiini ja psoriaasilääke asitretiini. Retinoidit (tretinoiini, adapaleeni, tatsatoreeni) voivat aiheuttaa tätä ongelmaa myös ihon paikallishoidossa, joten niitä käytettäessä on suositeltavaa välttää auringonvaloa.

Estrogeenilääkityksen (esimerkiksi ehkäisytabletit tai vaihdevuosisien hormonikorvaushoito) aikana valolle altistuville ihoalueille voi ilmaantua maksaläiskiä. Tällöin ihossa pigmenttiä tuottavien solujen eli melanosyyttien toiminta on kiihtynyt ja pigmentti näkyy ihossa epätasaisena ruskeana läiskänä. Läiskät ilmestyvät pääasiassa kasvoihin heti auringonvalon lisääntyessä ja ne häviävät useimmiten auringonvalon vähetessä. Kyseessä ei ole varsinainen valoihottuma vaan lähinnä kosmeettinen haitta.

Lääkkeiden ohella myös eräät kosmetiikkatuotteissa käytetyt aineet ja kasviyhdisteet voivat herkistää valolle. Hyvänä esimerkkinä ovat psoraleenit, joita sisältävät muun muassa putkikasvit, esimerkiksi jättiläisukonputki, koiranputki ja väinönputki. Myös sitruskasvit ja niiden hedelmät sisältävät psoraleeneja.

Hajusteissa saattaa olla pieniä pitoisuuksia psoraleeneja ja muita valolle herkistäviä aineita, minkä vuoksi hajuvettä ei kannata sivellä valoalueelle. Psoraleenien ja UV-säteilyn yhteisvaikutusta hyödynnetään ihotaudeissa niin sanotussa PUVA-hoidossa (psoraleeni + UVA), jolloin iho tarkoituksellisesti herkistetään psoraleenille ennen valohoitoa.

**Taulukko 2. Auringonvalolle mahdollisesti herkistäviä lääkeaineita (kursivoituilla lääkeaineilla näyttö on vahvin).**

<b>Antimikrobiset lääkeaineet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>tetrasykliinit (<i>doksisykliini</i>, tetrasykliini)</li> <li>fluorokinolonit (esim. siprofloksasiini)</li> <li>trimetopriimi</li> <li>tuberkuloosilääkkeet (isoniatsidi, pyratsiiniamidi)</li> <li>viruslääkkeet: asikloviiri, valasikloviiri, ribaviriini, bosepreviiri, efavirentsi</li> <li>sienilääkkeet: <i>vorikonatsoli</i>, itraconatsoli, ketokonatsoli</li> </ul>
<b>Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>diureetit: <i>hydroklooritiatsidi</i>, amiloridi, furosemiidi</li> <li>ACE:n estäjät: ramipriili, kinapriili, enalapriili</li> <li>kalsiumkanavan salpaajat: amlodipiini, nifedipiini, diltiatseemi</li> <li>kolesteroliilääkkeet: atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini, fenofibraatti</li> <li>rytmihäiriölääkkeet: <i>amiodaroni</i>, kinidiini</li> </ul>
<b>Kipulääkkeet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>naprokseeni, muut perinteiset tulehduskipulääkkeet</li> <li>selekoksibi</li> <li><i>ketoprofeeni iholle, piroksikaami iholle</i></li> </ul>
<b>Psyykenlääkkeet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>psykoosilääkkeet: <i>klooripromatsiini</i>, <i>tioridatsiini</i></li> <li>masennuslääkkeet: klomipramiini, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini</li> </ul>
<b>Akne- ja psoriaasilääkkeet</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>retinoidit (isotretinoiini, asitretiini, tatsaroteeni, tretinoiini, adapaleeni)</i></li> <li>bentsoyyliperoksidi</li> <li>kalsipotrioli</li> </ul>
<b>Muita lääkeaineita</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>syöpälääkkeet: fluorourasiili, tegafuuri, kapesitabiini, paklitakseli, dakarbatsiini, flutamidi, patsopanibi, <i>imatinibi</i>, <i>vemurafenibi</i></li> <li>karbamatsiini</li> <li>glibenklamidi</li> <li>estrogeeni</li> <li>difenhydramiini</li> <li>eltrombopagi, romiplostim</li> <li><i>pirfenidoni</i></li> </ul>

## Tärkeintä on valoihottumien ennaltaehkäisy

Jos käytössä on lääke, joka voi herkistää auringonvalolle, kannattaa iho suojata auringonvalolta vaateuksella tai hakeutumalla varjoon etenkin keskipäivän tunteina (klo 11–15). Vaatetusta valittaessa on muistettava, että harvahan kangas päästää lävitse jopa yli puolet auringon UV-säteilystä. Paikallishoitoaineet, esimerkiksi bentsoyyliperoksidi, kannattaa sivellä iholle ilta-aikaan.

Auringonsuojavoiteista voi olla apua valoihottumien ehkäisyssä. Voiteeksi kannattaa valita hajusteeton valmiste, jonka suojakerroin on riittävän suuri (vähintään 15–20). Lisäksi voiteen on suojattava sekä UVA- että UVB-säteiltä.

Valoihottuman diagnoosi perustuu pääasiassa anamneesiin ja ihottuman kliiniseen ilmenemiseen. Lievät reaktiot paranevat yleensä itsekseen ja niitä voi hoitaa kuten auringon polttamaa ihoa, eli viilentävillä kosteilla kääreillä ja kortikosteroidivoiteilla. Joskus voi olla tarpeen keskeyttää lääkitys ja hankalimmissa reaktioissa

käyttää systeemistä kortikosteroidihoitoa.

Erityistilanteissa diagnostiikan apuna voidaan ihotautiyksiköissä tutkia ihon herkkyyttä UVA- ja UVB-säteilylle niin sanotulla valotesteillä. Lisäksi paikallisen kemikaalin ja UV-säteilyn yhteisvaikutusta voidaan selvittää valoepikutaanitesteillä.

### **Valoturvallisuustestien tavoitteena on estää valoon liittyviä haittavaikutuksia**

Lääkekemikaalit, jotka absorboivat 290–700 nanometrin UV-säteilyä tai näkyvää valoa ja jotka kulkeutuvat valolle altistuviin kudoksiin kuten ihoon tai silmiin, testataan valoturvallisuuden osalta.

Testejä edellyttäviä kemikaaleja voi olla sekä systeemisesti että paikallisesti annosteltavissa lääkkeissä. EU:ssa on annettu valoturvallisuustestien tekemistä koskeva ohjeisto, ja tekeillä on myös kansainvälinen ICH-ohjeisto. Mahdollinen valoherkistävä vaikutus tulee huomioida sekä kliinisissä tutkimusohjelmissa että valmisteiden turvallisuustiedoissa myyntiluvan saamisen jälkeen.

Valoturvallisuustestit tehdään pääsääntöisesti ennen kolmannen vaiheen laajoja ihmistutkimuksia. Testeillä pyritään selvittämään, aiheuttaako tutkittava kemikaali yhdessä auringonvalon kaltaisen säteilyn kanssa fototoksisia, valoallergisia, fotogenotoksisia tai fotokarsinogeenisia vaikutuksia (taulukko 3). Testimenetelminä käytetään erilaisia koe-eläinmalleja, in vitro -solulinjoja sekä kliinisiä kokeita. Fototoksisuuden arviointi on ensisijainen valoturvallisuustesti. Mikäli sillä voidaan luotettavasti todeta, ettei lääkkeellä ole valoherkistävää vaikutusta, muihin testeihin ei yleensä ole tarvetta.



### Taulukko 3. Lääkekehityksessä käytettävät valoturvallisuustestit.

<p><b>Fototoksisuus</b></p> <p>Fototoksisuuden arviointi on ensisijainen valoturvallisuustesti, ja siinä käytetään yleisesti validoitua <i>in vitro</i> -testiä 3T3 NRU PT. Tässä testissä verrataan tutkittavan kemikaalin soluihin (tyypillisesti hiiren fibroblastisoluihin) kohdistuvaa toksisuutta UV- tai näkyvän valon kanssa ja ilman valoa.</p> <p>Koe-eläinmalleja voidaan tarvita paikallisesti käytettävien lääkevalmisteiden fototoksisuuden arvioissa, mikäli halutaan tutkia kemikaalin ja formulaation yhteisvaikutusta. Näitä korvaamaan on kehitteillä myös erilaisia kolmiulotteisia soluviljelymalleja.</p> <p>Epäiltyä fototoksisuutta voidaan tutkia kliinisissä kokeissa, esimerkiksi määrittämällä ihon punoituskynnys (MED; minimal erythema dose) eli pienin UV-säteilyn annos, joka aiheuttaa testattavalla iholla hyvin lievän punoituksen.</p>
<p><b>Valoallergia</b></p> <p>Valoallergiaa tutkitaan yleensä käyttämällä marsua koe-eläimenä. Näitäkin testejä pyritään korvaamaan <i>in vitro</i> -koemalleilla.</p>
<p><b>Fotogenotoksisuus</b></p> <p>Fotogenotoksuuskokeissa tutkitaan kemikaalin potentiaalia muuttua karsinogeeniksi UV- tai näkyvän valon vaikutuksesta.</p> <p>Yleisimmin käytetyssä testimenetelmässä arvioidaan kemikaalin ja valon vaikutus viljellyissä nisäkässoluissa todettavien kromosomimuutosten perusteella. Fotogenotoksuuskokeiden rutiininomaisesta käytöstä ollaan kuitenkin luopumassa niiden liiallisen herkkyyden vuoksi.</p>
<p><b>Fotokarsinogeenisuus</b></p> <p>Fotokarsinogeenisuuskokeissa yleisimmin käytetty eläinmalli on SKH-1 karvaton hiiri, jolla arvioidaan kemikaalin ja UV-säteilyn vaikutus ihokasvainten syntyyn.</p> <p>Tietyt lääkkeet voivat olla myös vaikutusmekanisminsa perusteella fotokarsinogeenisiä, esimerkiksi immunosuppressiivit, jotka lisäävät UV-säteilyn karsinogeenisuutta estämällä ihmisen omaa puolustusjärjestelmää reagoimasta syöpäsoluihin.</p> <p>Kemikaalit voivat myös vaikuttaa ihoa suojaavien kerrosten ominaisuuksiin, kuten sarveiskerroksen paksuuteen, ja siten lisätä UV-säteilyn karsinogeenista vaikutusta.</p>

### Esimerkkejä lääkevalmisteiden valoturvallisuustesteistä

Nilotinibi (Tasigna 200 mg kapseli) on uudehko, kroonisen myelooisen leukemian hoitoon tarkoitettu lääkevalmiste. Nilotinibin on osoitettu absorboivan UVB- ja UVA-säteilyä ja jakautuvan ihoon. *In vitro* -testeissä todettiin fototoksisen vaikutuksen olevan mahdollinen. Valoallergisoiva taipumus suljettiin pois asianmukaisella testillä, eikä valoherkkyttä sittemmin todettu kliinisissä tutkimuksissa. Myyntiluvan jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä valoherkkyystapauksia. Valoherkkyys on luokiteltu nilotinibin tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi, ja sitä seurataan osana valmisteen riskinhallintaohjelmaa.

Psoriaasin paikallishoidossa käytettävä D-vitamiinijohdos kalsipotrioli on esimerkki mahdollisesti fotokarsinogeenisesta lääkeaineesta. Hiirillä tehtyt fotokarsinogeenisuustutkimukset viittaavat siihen, että kalsipotrioli saattaa tehostaa UV-säteilyn vaikutusta ihokasvainten synnyssä. Tämän vuoksi kalsipotrioli-valmisteita käyttäviä potilaita suositellaan välttämään altistumista keinotekoiselle tai luonnolliselle auringonvalolle. Kalsipotriolin mahdollisiin haittavaikutuksiin kuuluvat valoherkkyysreaktiot, mutta ihokasvainten lisääntymisestä ei ole ainakaan toistaiseksi näyttöä.

Uusista lääkeaineryhmistä biologiset lääkkeet sisältävät aminohapoista koostuvia proteiineja. Yleissääntö on, että nämä biologiset aineosat eivät herkistä valolle ja valmisteille ei siten vaadita valoturvallisuustestejä.

### **Paras tieto lääkkeen valoturvallisuudesta löytyy valmisteyhteenvedosta**

Lääkkeen valmisteyhteenvedo on tietopaketti, joka sisältää käytettävissä olevan lääkkeen turvalliseen käyttöön liittyvän tiedon.

Valmisteyhteenvedon Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet -kohta voi sisältää tietoja lääkkeen valoherkistävyyden merkittävästä riskistä.

Haittavaikutukset-osiossa on mainittu kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuja valoturvallisuuteen liittyviä haittavaikutuksia. Kohdasta Prekliiniset tiedot turvallisuudesta löytyy valoturvallisuustestien tulokset, mikäli niissä on ollut merkittäviä löydöksiä.



**Marja-Leena Nurminen**

LT, dosentti  
Ylilääkäri, Fimea



**Kristiina Airola**

LT, Ihotautien ja allergologian erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

### **LISÄÄ AIHEESTA**

Tiedolla järkevään lääkkeiden käyttöön

([http://sic.fimea.fi/1\\_2012/tiedolla\\_jarkevaan\\_laakkeiden\\_kayttoon](http://sic.fimea.fi/1_2012/tiedolla_jarkevaan_laakkeiden_kayttoon))

Uutta lääkkeitä: Dihydroartemisiini, piperakiini

([http://sic.fimea.fi/1\\_2012/uutta\\_laakkeista\\_dihydroartemisiini\\_piperakiini](http://sic.fimea.fi/1_2012/uutta_laakkeista_dihydroartemisiini_piperakiini))

Uutta lääkkeitä: Tobramysiini

([http://sic.fimea.fi/1\\_2012/uutta\\_laakkeista\\_tobramysiini](http://sic.fimea.fi/1_2012/uutta_laakkeista_tobramysiini))

